



**Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa**

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Clínica Universitária de Otorrinolaringologia do Hospital de Santa Maria**

**6º Ano 2015/2016**

Tese de Mestrado

# Resistência Nasal

Aluno: Mariana de Jesus Ferrito

Orientador: Dra. Marta Canas Marques

Lisboa 2016

## **Resumo**

A mucosa nasal apresenta uma vascularização muito particular composta por uma densa rede capilar, anastomoses arteriovenosas, vasos de capacitância e vénulas pós capilares. Sendo o nariz um órgão nobre na proteção do trato respiratório inferior, ao ser o responsável pela humidificação, aquecimento e filtração do ar inspirado, vai ser importante perceber de que forma a inervação da vascularização vai afetar a sua performance ao nível da resistência e patologia nasal. O nariz encontra-se sujeito a estimulação nervosa por parte de variadíssimas partículas, esta estimulação vai então originar um conjunto de reflexos simpáticos, parassimpáticos e/ou axonais, que vão então afetar as diferentes particularidades da arquitetura vascular nasal, originando diferentes níveis de congestão e resistência nasal. É ainda importante salientar a coexistência e co-transmissão dos neurotransmissores clássicos em conjunto com outros neuropeptídeos nas fibras nervosas, que quando estimulados a serem libertados vão ter ações diferentes ao nível da vascularização nasal.

## **Abstract**

The nasal mucosa has a very particular vasculature, comprising a dense capillary network, arteriovenous anastomoses, capacitance vessels, and postcapillary venules. Being a noble organ in the lower respiratory tract protection, as it is responsible for the humidification, heating and filtration of inspired air, it is important to understand how the innervation of the vasculature will affect its performance in terms of nasal resistance and pathology. The nose is subjected to nerve stimulation by an extensive range of particles, this stimulation will then originate a set of sympathetic, parasympathetic and /or axonal reflexes which will then affect differently the various details of the nasal vasculature, resulting in different levels of congestion and nasal resistance. It is also important to note the coexistence and cotransmission of the classical neurotransmitters in conjunction with other neuropeptides in nerve fibers, which when stimulated to be released will have different roles in their effects on the nasal vasculature.

## **Introdução**

O nariz representa o órgão do cheiro e o primeiro ponto de passagem do ar inspirado para os pulmões. As suas funções incluem a respiração, o condicionamento do ar, a ressonância vocal, o olfato, a resistência nasal e a ventilação e drenagem dos seios.

Durante a respiração a mucosa nasal vai ter um papel muito importante na proteção do trato respiratório inferior, sendo a responsável pelo condicionamento do ar inspirado - humidificação, aquecimento e filtração.

O ciclo nasal consiste num ciclo rítmico de aumento dos sinusóides venosos, alternando entre as passagens aéreas nasais esquerda e direita, sendo a ativação das fibras nervosas simpáticas a responsável por controlar o fluxo sanguíneo para a cavidade nasal e sua mucosa. A produção das secreções e muco nasal é controlada através da inervação autonómica parassimpática e esta ocorre também de forma cíclica, com um aumento da secreção no lado com maior fluxo de ar.

A mucosa nasal apresenta ainda outras características particulares, tais como a presença de cílios que vão ser importantes no aprisionamento de partículas nocivas, como alérgenos ou bactérias.

As paredes laterais da cavidade nasal contêm estruturas ricas em vasos sanguíneos e glândulas - os cornetos – que, por sua vez, vão também ajudar à humidificação e aquecimento/arrefecimento do ar inspirado.

A presença de uma vascularização muito particular e rica na mucosa nasal é desenvolvida através da presença de uma densa rede de capilares subepiteliais, vasos de capacitância, vénulas pós-capilares e anastomoses arteriovenosas, encontrando-se esta sob controlo nervoso e reflexo. Os mecanismos nervosos que vão contribuir para a ocorrência de muitos dos sintomas nasais conhecidos (por exemplo o espirro e rinorreia) vão constituir respostas normais e saudáveis às variadas condições do ar inspirado e estímulos nocivos. (5)

Tendo em conta as características acima descritas, sabe-se que as fibras nervosas responsáveis pela inervação da mucosa nasal vão ter um papel importante na regulação da permeabilidade nasal e produção de secreções. Assim sendo os recetores sensoriais localizados no subepitélio vão ser de uma extrema importância no início dos reflexos de proteção (espirro, congestão nasal e secreção mucosa) e na prevenção de partículas

inaladas ou irritantes de chegar ao trato inferior. Estes recetores sensoriais podem ser ativados através de irritantes não específicos, como por exemplo o cigarro, ou após uma reação tipo 1 na mucosa nasal com libertação de histamina, aquando da exposição a um alérgico, resultando em respostas nervosas autonómicas. (7) A libertação a nível local de neurotransmissores pelas fibras nervosas autonómicas vai ter um papel importante na regulação da corrente sanguínea e seu conteúdo, da secreção, e de outras funções epiteliais.

Os transmissores clássicos são a noradrenalina (NA) e acetilcolina (AChC), encontrados nos neurónios pós-ganglionares simpáticos e parassimpáticos respetivamente, no entanto, a libertação e ação destes dois não vai ser responsável por todos os efeitos observados. Assim os nervos simpáticos dos vasos sanguíneos vão conter também neuropeptídeo Y (NPY) em coexistência com NA. Nos nervos parassimpáticos, AChC coexiste com Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP), induzindo aumentos na corrente sanguínea e atuando como neuro-modulador de eventos secretórios. Estes péptidos co-interagem e coexistem com os transmissores clássicos nas respostas funcionais vasculares e secretórias da mucosa nasal. Substance P (SP), neurocinina A (NKA), e calcitonin gene-related peptide (CGRP) são outros péptidos que coexistem numa população específica de nervos sensoriais de origem trigeminal, à volta dos vasos sanguíneos e dentro do epitélio circundante da mucosa nasal; estes nervos participam em reflexos protetores e os seus péptidos são libertados a nível da mucosa, induzindo efeitos como a vasodilatação e a extravasão de proteínas. (7)

Os neuropeptídeos acima referidos vão ter um papel importante no desenvolvimento de eventos patofisiológicos nasais. Podemos definir hiper-reatividade nasal como uma resposta nasal exagerada a um estímulo normal. A patogénese é desconhecida, mas algumas causas poderão ser 1. Danificação da barreira epitelial 2. Aumento da sensibilidade dos recetores sensoriais da mucosa 3. Alterações na transmissão nervosa da periferia ou do Sistema Nervoso Central (SNC) 4. Mudanças na libertação ou degradação de mediadores 5. Mudanças na sensibilidade de recetor das células alvo ou metabolismo 6. Influxo de células inflamatórias. (7)

## A Vascularização Nasal

A cavidade nasal apresenta uma vascularização muito rica e complexa, estabelecida através das artérias carótidas interna e externa. A artéria carótida externa vai contribuir para a vascularização nasal através da artéria maxilar interna (ramos esfeno-palatino e grande palatino) e artéria facial. Por sua vez, a artéria carótida interna vai originar a artéria oftálmica, cujos ramos etmoidais anterior e posterior vão irrigar a fossa nasal. A artéria esfeno-palatina fornece a maior parte da irrigação da fossa nasal através dos seus ramos laterais e mediais, vascularizando em geral a porção respiratória e a maioria posterior da cavidade nasal, entrando nesta através do forâmen esfeno-palatino; os ramos laterais vão irrigar as turbinas superior, média e inferior; e os ramos mediais ou irrigam o septo nasal. O ramo terminal da artéria grande palatino entra no forâmen incisivo indo irrigar a porção inferior do septo nasal. A artéria facial origina a artéria labial superior, que também vai irrigar a parede medial do vestíbulo nasal, através do seu ramo septal, e porção anterior do nariz. As artérias etmoidais anterior e posterior, ambas ramo da artéria oftálmica, passam através do prato cribriforme para, desta forma, se anastomosarem com os ramos nasais da artéria esfeno-palatina, vascularizando no geral a porção olfatória, porção superior do septo nasal e paredes laterais nasais. A confluência dos vasos sanguíneos ao nível ântero-inferior do septo nasal vai formar o plexo de Kisselbach (causa frequente de epistaxes, devido à exposição ao ar seco e trauma). (1)

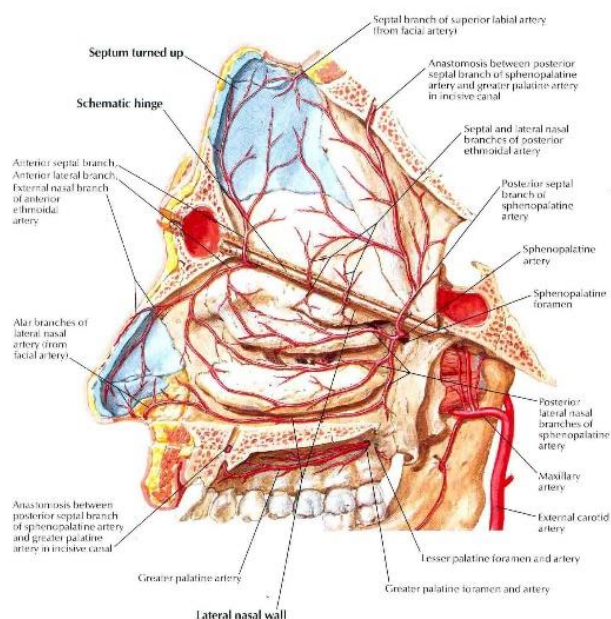


Figura 1 Vascularização nasal (13)

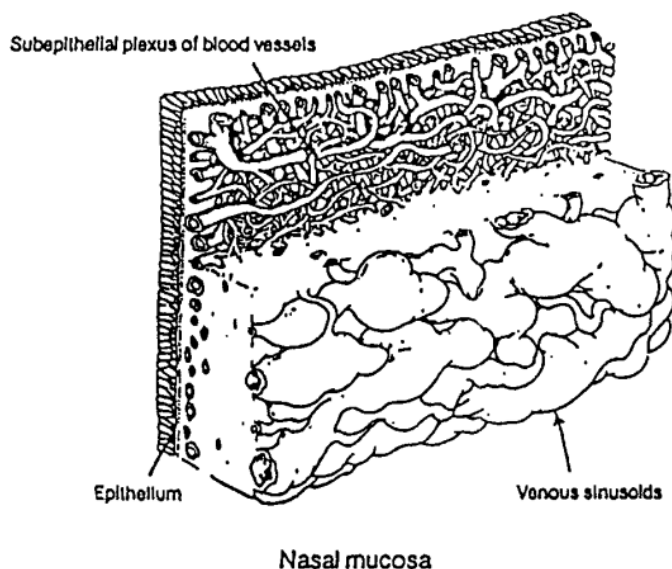
## **Microvascularização Nasal**

Nos estudos realizados, até à data, à mucosa nasal é-nos feita uma descrição geral da microvascularização nasal: os vasos pré-capilares de resistência vão fornecer sangue às redes capilares subepiteliais e periglandulares, os plexos superficiais e periosteos dos vasos de capacitância (sinusóides) drenam em vénulas, e as numerosas anastomoses arteriovenosas vão permitir o “bypass” do sangue às redes capilares. (3)

A microvascularização da mucosa nasal difere em muito da do resto do trato respiratório, uma vez que as características particulares da sua estrutura e função relacionam-se com o papel do nariz na filtração e condicionamento do ar inspirado, e no controlo da temperatura corporal e conteúdo de água. Assim, a mucosa nasal vai apresentar: 1) uma densa rede de capilares subepiteliais com fenestrações entre as células endoteliais; 2) um sistema de vasos de capacitância altamente desenvolvido, que se vão distender ou esvaziar, bloqueando ou abrindo as passagens nasais, respetivamente, e que se encontram ausentes, ou muito menos comuns, na árvore traqueobrônquica.; 3) a vascularização nasal também apresenta anastomoses arteriovenosas que vão permitir a passagem rápida de sangue através da mucosa, processo que provavelmente será muito importante ao condicionamento do ar e aos mecanismos de contra corrente que permitirão manter o cérebro frio em climas quentes e secos. (4)

A correlação anatómica e funcional entre todos estes sistemas vasculares ainda não está completamente esclarecida, tal como os seus controlos diferenciais em termos de inervação e ação de mediadores. (4)

Capilares - o nariz apresenta um abundante sistema de vasos capilares imediatamente abaixo do epitélio. Esta densidade capilar está presumidamente relacionada com a necessidade de fornecimento de oxigénio e nutrientes ao epitélio, altamente metabolizante, e às estruturas glandulares da mucosa. Além disso, vão também permitir à água escapar-se para o lúmen nasal, por forma a poder dar-se a evaporação para condicionamento do ar inspirado. Comparando com o trato inferior, esta função poderá explicar o porquê das paredes capilares nasais subepiteliais apresentarem fenestrações usualmente do lado do epitélio; estas permitiriam, então, à água escapar-se rapidamente como resposta a gradientes osmóticos. (4)



*Figura 2 Diagrama da organização vascular nasal (4)*

Vasos de capacitância - encontrados na estrutura nasal, são inerentes às mucosas nasais de todos os mamíferos. As mudanças de volume que ocorrem nestes vasos vão modificar a filtração e condicionamento do ar; quando estes se distendem com sangue, a mucosa vai inchar e tende a bloquear o lúmen de passagem de ar (aumenta a resistência nasal), assim durante a congestão nasal os vasos de capacitância expandem a mucosa e uma vez que o nariz se encontra enclausurado em osso, a expansão vai obrigatoriamente direcionar-se para o lúmen nasal provocando o bloqueio nasal mencionado, possivelmente de forma a tornar mais eficiente as funções de filtração e condicionamento; por outro lado, quando estes vasos se esvaziam de sangue a mucosa vai encolher e a resistência nasal no nariz, consequentemente, diminuir. Os sinusóides apresentam uma camada grossa de músculo liso nas suas paredes, cuja contração ou relaxamento vai provocar mudanças ao nível da sua capacidade sanguínea. No entanto, atualmente também se acredita que estes vasos se distendam aquando da contração dos músculos das “throttle veins” que se encontram à saída dos sinusóides, ou por aumento do calibre das anastomoses arteriovenosas à entrada dos sinusóides. Existem assim 3 mecanismos musculares com o potencial de alterar o calibre dos sinusóides, cada um sob o efeito de diferentes tipos de controlos nervosos. O volume sanguíneo dos vasos de capacitância varia ciclicamente, dando origem ao ciclo nasal, alternando reciprocamente em resistência e fluxo de ar, entre as duas narinas, sendo o efeito mediado pelo sistema nervoso. (4)

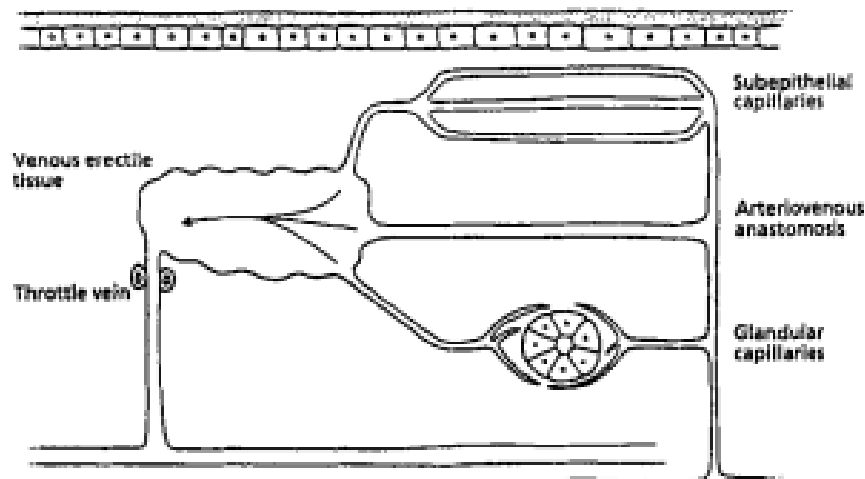


Figura 4 Diagrama da anatomia (em cima) e função (em baixo) dos vasos nasais, com as anastomoses arteriovenosas a fazer o "bypass" entre capilares e sinusóides (4)

Vénulas pós-capilares – é através das paredes das vénulas pós-capilares que a extravasão de plasma tem lugar aquando da inflamação da mucosa, pela abertura dos gaps localizados nas junções intercelulares das células endoteliais. Isto vai conduzir a um aumento do volume de líquido intersticial e consequentemente da pressão, forçando o líquido plasma-like a atravessar-se como exsudado em direção ao lúmen. Os mediadores humorais que vão causar extravasão de plasma incluem a histamina, bradicinina, prostaglandinas e neuropeptídeos sensoriais como a Substância P. Ainda não se sabe exatamente se a extravasão de plasma poderá ser causada apenas por mudanças na pressão vénular pós-capilar. Em teoria, a dilatação de vasos de resistência, como as arteríolas, deveria aumentar a pressão ao nível das vénulas pós-capilares, conduzindo a extravasão. No entanto, será também necessária a presença de outros agentes que vão atuar diretamente nos vasos. Por exemplo, um mediador como a histamina poderá assim ter duas ações: um aumento na pressão das vénulas pós-capilares através da dilatação das arteríolas e a abertura de gaps nas junções intercelulares do endotélio. Alguns agentes como os agonistas dos recetores beta conseguem diminuir a extravasão de plasma, mas uma vez que causam dilatação a nível arteríolar devem por sua vez ter um efeito inibidor na abertura das fendas intercelulares. (4)



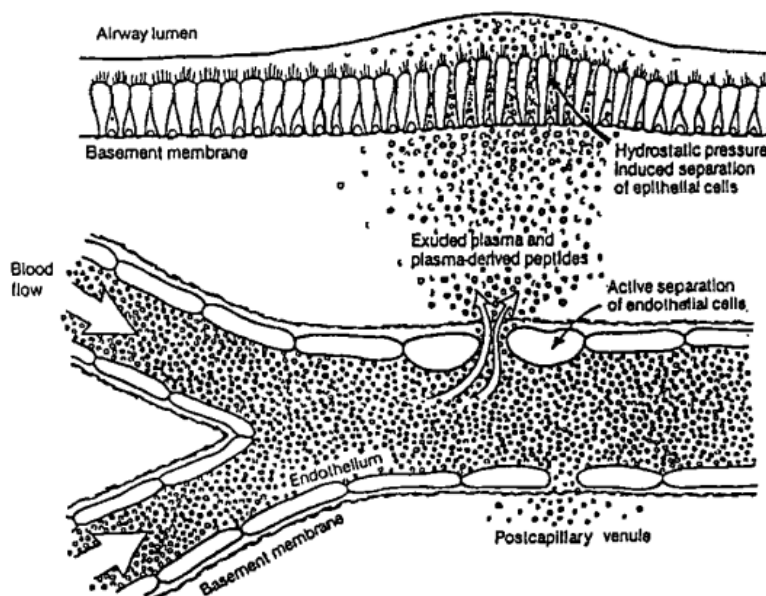


Figura 5 Esquema ilustrativo da indução de um estímulo inflamatório e consequente extravasão de plasma (4)

As anastomoses arteriovenosas – ao contrário do que acontece na árvore traqueobrônquica, a presença destas anastomoses ao nível da mucosa nasal foi já experimentalmente demonstrada. O papel das anastomoses arteriovenosas está provavelmente relacionada com o controlo da temperatura e água. O nariz apresenta dois mecanismos importantes de contra corrente; num clima frio, o ar inspirado vai arrefecer a mucosa nasal, na porção anterior do nariz, e o sangue venoso que drena em sentido contrario em relação ao ar, arrefecendo o input arterial do nariz. O resultado vai ser, então, que durante a expiração o ar vai-se encontrar a uma temperatura mais baixa, por forma a que o calor possa ser retido no corpo, uma vez que a mucosa fria vai conduzir a condensação e alguma desta água poderá ser retida no nariz. Neste processo descrito, as anastomoses arteriovenosas não são necessárias, no entanto, ocorre um segundo mecanismo no qual as anastomoses arteriovenosas participam; este corresponde à resposta em ambientes quentes secos, nos quais paradoxalmente, a mucosa nasal é arrefecida devido à perda de água por evaporação, tendo esta um grande (e maior) efeito calorífico que a primeira. O sangue frio a sair do nariz entra em contacto próximo com o sangue que vai para o cérebro, como resultado a temperatura do cérebro é mantida uns degraus abaixo da temperatura corporal basal. A partir desta descrição não se esperaria que as anastomoses arteriovenosas se relacionassem com os vasos de capacitância, as anastomoses arteriovenosas raramente foram descritas histologicamente, sendo que a melhor descrição demonstra que se encontram a conectar as arteríolas com vénulas, e

apresentam ainda uma clara inervação. Contudo, as descrições mais antigas sugerem que as anastomoses arteriovenosas alimentam diretamente os sinusóides sanguíneos, o que significa que quando as anastomoses arteriovenosas se abrissem como resposta a um ambiente de clima quente, a mucosa nasal incharia também. No entanto, este não parece ser o caso, uma vez que os climas quentes diminuem a resistência à passagem de ar. É mais provável que, tal como noutras “camas vasculares”, este atalho fornecido pelas anastomoses arteriovenosas entre os sinusóides e redes capilares sirva para induzir um aumento de corrente sanguínea nasal, sem necessariamente causar congestão ou descongestão. (6) Assim, a abertura das anastomoses aumentaria a corrente sanguínea e a permuta de calor no nariz, sem necessidade de ao mesmo tempo haver uma necessidade de alterar o volume sanguíneo e a espessura da mucosa. (4)

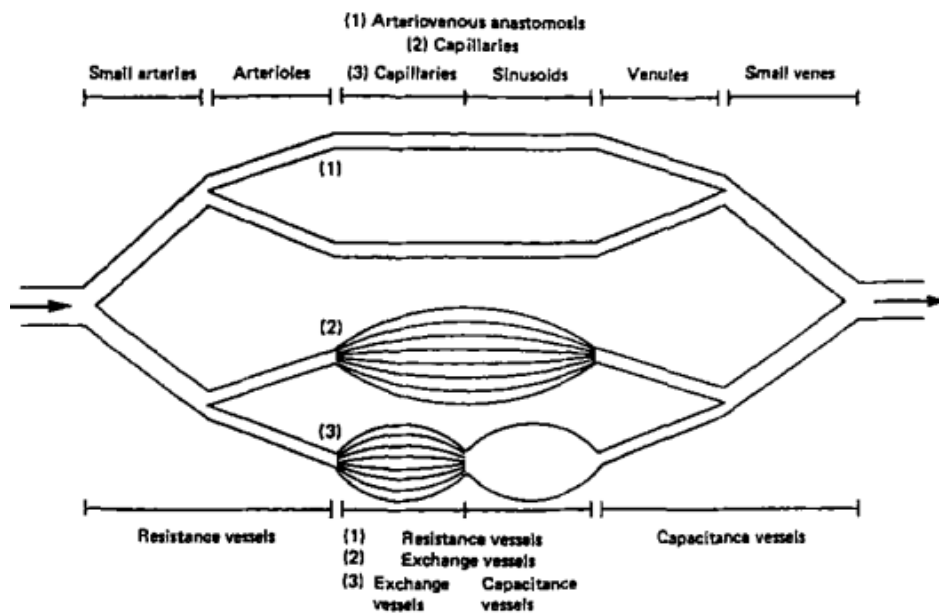


Figura 6 Diagrama da anatomia (em cima) e função (em baixo) dos vasos nasais, mostrando o bypass das anastomoses arteriovenosas (4)

## Controlo Humoral e Nervoso

A mucosa nasal e a sua vascularização encontram-se sob controlo nervoso e reflexo, cujos mecanismos contribuem para muitos dos sintomas nasais observados na prática clínica, sendo que a estimulação das fibras nervosas sensoriais por irritantes,

produtos dos mastócitos e mediadores inflamatórios, leva ao espirro e outros reflexos sistêmicos. (5)

Os nervos sensoriais ramificam-se no epitélio e tecidos profundos da mucosa e a sua ativação vai originar reflexos sensoriais parassimpáticos e axonais, que se combinam de forma a aumentar a corrente nasal sanguínea, preencher os sinusóides venosos, induzir extravasão de plasma e estimular a secreção glandular de muco e produtos serosos. A ação parassimpática é assim vasodilatadora, tendo como principais agentes cotransmissores a AChC e o neuropéptido VIP; os transmissores responsáveis pelos reflexos axonais incluem neuropéptidos sensoriais, SP, NKA e CGRP. (6)

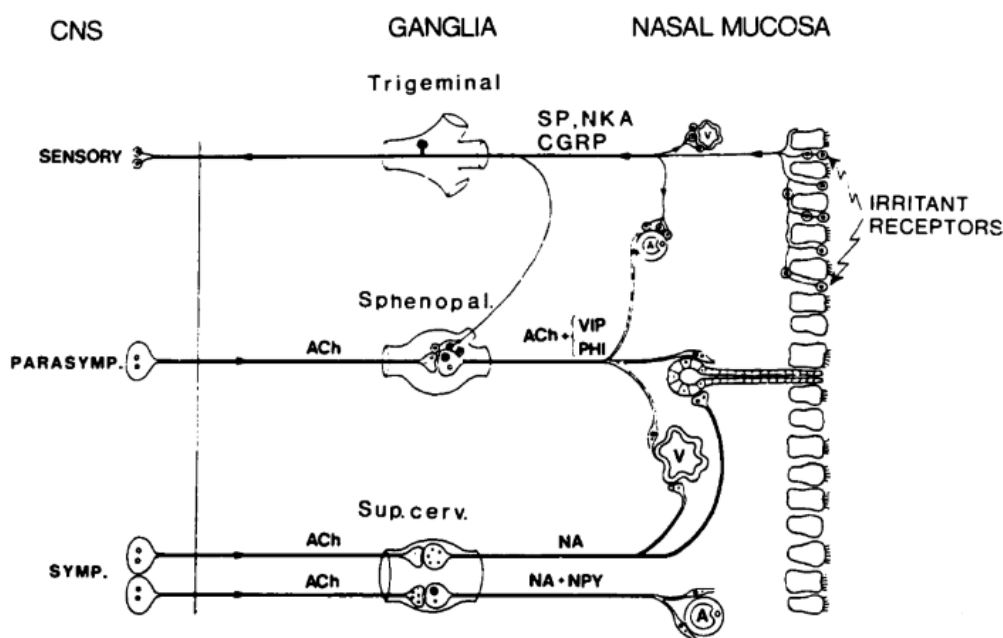


Figura 7 Ilustração esquemática da inervação autonômica nasal (7)

Os nervos parassimpáticos originam-se ao nível do núcleo salivar superior e dirigem-se para o gânglio eseno-palatino; as suas fibras pós ganglionares contêm AChC e VIP e vão inervar os vasos, os sinusóides e as glândulas submucosas. (5)

A AChC vai atuar ao nível dos recetores periféricos muscarínicos, sendo que estes se encontram presentes no epitélio, glândulas submucosas, vasos arteriais e sinusóides. Ao nível da vascularização vamos encontrar o recetor tipo M3, a presença e distribuição destes recetores sugere que os reflexos colinérgicos parassimpáticos aumentam a corrente sanguínea nasal, que conduzirá ao enchimento dos sinusóides e aumento da espessura da

mucosa. Experimentalmente, o uso de agentes anticolinérgicos que vão ‘secar’ a mucosa, reduzir o volume de secreções e aumentar a permeabilidade é consistente com esta distribuição de recetores muscarínicos encontrada. (5)

O VIP corresponde, dentro do seu grupo de péptidos, ao mais potente vasodilatador. Os locais de ligação do VIP foram identificados na mucosa nasal e trato respiratório inferior. O suposto papel deste como secretagogo e vasodilatador é consistente com as respetivas localizações identificadas, através de autoradiografia no epitélio, glândulas e vasos. No que diz respeito aos vasos, o VIP vai dilatá-los e aumentar o fluxo de plasma; nas glândulas aumenta a secreção serosa. Um aumento da imunoreatividade a VIP foi já experimentalmente detetado na mucosa nasal de indivíduos com rinite vasomotora. (5)

Podemos assim, tendo em conta as descrições feitas acima, assumir que os reflexos parassimpáticos desempenham um papel importante no desenvolvimento da rinite alérgica e vasomotora. (6)

O reflexo axonal corresponde à resposta da mucosa nasal à estimulação dos nervos sensoriais, possivelmente através de fibras não mielinizadas. Os recetores são ativados por uma série de excitantes e mediadores, como por exemplo o fumo do tabaco, a capsaicina, histamina, bradicinina e prostaglandinas, ramificam-se na mucosa e quando ativados os potenciais de ação propagam-se pelo complexo do recetor sensorial a todos os seus ramos criando um reflexo axonal; as fibras nervosas vão libertar neuropéptidos, como a SP, NKA e CGRP. Estes mediadores provocam vasodilatação e congestão nasal, acabando então por dilatar as arteríolas de resistência e os sinusóides de capacitância; os neuropéptidos vão também produzir extravasão de plasma das vénulas pós-capilares com um aumento de volume de líquido intersticial, e exsudado de líquido plasma-like para o lúmen nasal; estes mediadores estimulam ainda a libertação de muco pelas glândulas da submucosa.

A ativação destes nervos sensoriais não vai causar só o reflexo axonal, mas também vai influenciar o controlo nervoso da vascularização através de conexões aos corpos das células nervosas dos gânglios trigeminal e eseno-palatino. A estimulação nervosa sensorial e o subsequente reflexo parassimpático conduzem a congestão vascular com aumento da espessura da mucosa e obstrução à passagem de ar, secreção glandular, e expulsão de estímulos nocivos através do espirro, estes eventos rápidos que protegem a

mucosa nasal vão constituir sinais cardinais da inflamação: dor, rubor, edema e perda de função. A dor vai ser causada pela despolarização nervosa sensorial e transmissão de impulsos nervosos ao sistema nervoso central; os eventos vasculares tanto podem ser mediados por respostas axonais sensoriais como por reflexos parassimpáticos, no entanto esta distinção pode ser difícil de ser feita in vivo; a dilatação arterial que vai causar rubor e calor, pode ser causada pelo CGRP, SP, NKA, VIP ou recetores muscarínicos; o inchaço vai ser causado pelo enchimento dos sinusóides, após abertura das anastomoses arteriovenosas; e por fim, o edema vai ser produzido por extravasão de plasma através das fenestrações das vénulas e dos capilares. (5)

No que diz respeito à inervação simpática, como co-transmissores vamos ter a NA e o NPY. Estes vão atuar ao nível dos vasos arteriais e anastomoses arteriovenosas provocando vasoconstrição, reduzindo a corrente sanguínea nasal e permitindo o colapso dos sinusóides, diminuindo a espessura da mucosa nasal e aumentando a permeabilidade nasal. (5). Pensa-se que NPY terá uma ação muito mais longa que a NA, no entanto, as mudanças que ocorrem no volume sanguíneo dos sinusóides venosos dever-se-ão mais à ação da NA (6).

Assim, a partir das descrições feitas, fica bastante claro que a ação dos mediadores inflamatórios na vascularização nasal é bastante complexa, refletindo desta forma os seus locais precisos de ação em diferentes componentes da anatomia vascular nasal, sendo-nos ainda possível extrapolar que a ativação dos nervos sensoriais nasais em patologia nasal pode levar a congestão e aumento da resistência vascular através das variadas vias e mediadores nervosos acima descritos. (6)

Peptide	Binding sites	Probable effects	
		Vessels	Glands
Sensory peptides			
CGRP	Arterial vessels	Dilation	None
SP	Arterial vessels, venous vessels, glands, epithelium	Dilation, permeability	Secretion
NKA	Arterioles	Possible dilation	Secretion
GRP	Epithelium, glands	None	Mucus and serous secretion
Parasympathetic peptide (VIP)	Epithelium, glands, arterioles, venous vessels	Dilation	Secretion
Sympathetic peptide (NPY)	Arterioles	Constriction	None
Inflammatory peptide (bradykinin)	Arterioles, venous vessels	Dilation, permeability	None or very weak secretion

Tabela 1 Péptidos presentes na mucosa nasal, localização dos recetores e seus efeitos (14)

## **Conclusões**

As principais causas de doença nasal consistem em infecções agudas, alergia e rinite vasomotor, sendo que, como já foi referido, os mecanismos nervosos vão contribuir para muitos dos sintomas e síndromes nasais existentes.

As maiores e principais alterações patológicas da rinite ocorrem ao nível da vascularização, com congestão dos sinusóides, transudação e edema, e a nível glandular com secreção mucosa, ocorrendo então bloqueio nasal. Inicialmente, dá-se invasão da mucosa nasal por células migratórias, tal como eosinófilos, linfócitos, neutrófilos e mastócitos, com libertação de um grande número de mediadores imunológicos e inflamatórios (tanto por parte das células do epitélio como das células migratórias). Os mediadores, libertados aquando das reações antígeno-anticorpo e dos processos inflamatórios, vão perturbar a função nasal através de 3 processos principais: 1º os mediadores como a histamina, bradicinina e leucotrienos vão atuar diretamente nos vasos sanguíneos e glândulas submucosas, causando aumento da espessura mucosa (congestão vascular – edema e transudação) e secreção; 2º os mesmos mediadores vão excitar os terminais nervosos dos recetores sensoriais do nariz, originando reflexos axonais, que por sua vez vão permitir a libertação de diferentes neuropeptídeos a partir das várias ramificações fibrosas; as neurocininas, como a SP, vão aumentar a vasodilatação e transudação e modular as secreções glandulares da submucosa; 3º os mesmos recetores sensoriais quando estimulados vão originar respostas com origem num reflexo central nervoso, sendo que esta resposta vai incluir o espirro, irritação nasal, vasodilatação reflexa nasal e secreção mucosa (e ainda ações ao nível do trato respiratório inferior).

A importância relativa de todos estes mecanismos é difícil de aceder no homem, e uma terapia de sucesso poderá atuar prevenindo algum destes processos constituintes da rinite, ou através de uma ação mais geral na diminuição da inflamação ou resposta imunológica.

Agentes anticolinérgicos, agonistas e antagonistas dos péptidos neurotransmissores, terapias que reduzam ou modulem as funções nervosas simpáticas ou parassimpáticas, glucocorticóides tópicos potentes e agentes que inativem células inflamatórias, secretórias ou vasculares, poderão desempenhar um papel importante na modificação da ação dos nervos nasais. A ablação e dessensibilização de nervos sensoriais através da aplicação de capsaicina já foi experimentalmente demonstrada na redução de

sintomas nasais e da rinite vasomotora refratária. Vasoconstritores simpáticomiméticos podem ser eficazes na medida em que diminuem a corrente sanguínea, diminuem as pressões capilares e vénulares, promovendo assim a absorção de fluido intersticial e a redução de edema. As terapias anticolinérgicas, por outro lado, parecem ser menos eficazes, possivelmente devido ao facto de ser VIP o principal parassimpático vascular vasodilatador e não a AChC, os antagonistas VIP ainda só foram usados experimentalmente in vitro. Por sua vez, também ainda não foram desenvolvidas técnicas de inibição da libertação de neuropéptidos sensoriais ou de ação neuropéptica, bastante devido à falta de antagonistas específicos. Os anti-histamínicos constituem um grupo terapêutico bastante usado, especialmente na rinite alérgica. Uma abordagem mais geral como terapia é prevenir os processos imunológicos ou inflamatórios que iniciam bloqueio nasal, sendo o uso de esteroides um exemplo deste tipo de tratamento (5).

Apesar de existirem alguns estudos sobre a microvascularização nasal e sua arquitetura, estes têm sido maioritariamente realizados em animais, sendo que no homem, ainda é pouco conhecida a organização vascular exata de cada uma das estruturas nasais. Tal como foi descrito ao longo deste trabalho, a vascularização nasal tem uma importância extrema em muitas das funções do nariz e é responsável por muitas das mais comuns e principais patologias neste ramo. É assim de uma extrema importância tomar conhecimento do funcionamento destes mecanismos e de continuar a investir na sua investigação, de forma a saber como cada péptido vai afetar os eventos que ocorrem, de forma a se abrirem novas possibilidades terapêuticas.

### **Agradecimentos**

Agradeço ao Prof. Óscar Dias por toda a disponibilidade, ajuda e compreensão demonstradas à realização do meu trabalho final de mestrado.

Agradeço à Dra. Marta Canas Marques por ter aceite ser a minha tutora e por me ter sempre acompanhado mesmo à distância quando me encontrava em Erasmus.

Agradeço ao meu colega Oleksandr Maksimov por toda a ajuda e apoio incansáveis à realização do meu trabalho.

Por fim, agradeço à minha família e amigos por estarem sempre à minha disposição e me apoiarem sempre incondicionalmente.

## Bibliografia

1. Elsie Koh, Vincent. Frazzini, Nolan J. Kagetsu, Epistaxis: Vascular Anatomy, Origins, and Endovascular Treatment 2000, 845-851
2. <http://care.american-rhinologic.org/>
3. Na anatomical investigation of the nasal venous vascular bed in the dog
4. Widdicombe J., Microvascular anatomy of the nose, 1997, 7-11
5. Baraniuk James N., Sensory, parasympathetic, and sympathetic neural influences in the nasal mucosa, 1992, 1045-1050
6. Widdicombe J.G., Nasal pathophysiology, 1990, 84:3-10
7. Anggard Anders, Basic Mechanisms in Autonomic Nervous Responses in Specific and Nonspecific Nasal Hyperreactivity, 113, 394-396
8. Hauser-Kronberger C, Hacker GW, Muss W, Saria A, Albegger K., Autonomic and peptidergic innervation of human nasal mucosa, 1993, 113: 387-393
9. J.D.K Dawes, Marjorie M. L. Prichard, Studies of the vascular arrangements of the nose, 311-320
10. Department of physiology, Faculty of Medicine, University of Hong Kong, Li Shu Fan Building, Sassoon Road, Hong Kong, An anatomical investigation of the nasal venous vascular bed in the dog, 1989, 113-119
11. Woodhead C.J., Neuropeptides in nasal mucosa, 1994, 277-286
12. Kubo Nobuo, Kumazawa Tadami, Functional Disturbances of the autonomic nerve in nasal Hyperreactivity: An Up-date Review, 1993, 97-108
13. Netter Frank H., Atlas of Human Anatomy, 2ª edição EUA: Novartis, 1997
14. N. Baraniuk James, A. Kaliner Michael, Neuropeptides and nasal secretion, 1990, 620-627